

Requested Patent: JP51063170A

Title: 33 ISOOKISAZORIRUNYOSORUINO SEIZOHO ;

Abstracted Patent: JP51063170 ;

Publication Date: 1976-06-01 ;

Inventor(s):

SUMIMOTO SHINZABURO;; SUGITA JITSUO;; ISHIZUKA ICHIRO;; YUKINAGA TOSHIJIRO ;

Applicant(s): SHIONOGI SEIYAKU KK ;

Application Number: JP19740136722 19741127 ;

Priority Number(s): JP19740136722 19741127 ;

IPC Classification: A01N9/22; C07D261/06; C07D261/20 ;

Equivalents: ;

ABSTRACT:



貳千円

(2,000円)

特 許 願

昭和49年11月27日

特許長官 殿

## 1. 発明の名称

ニヨウソルイ セイバホウ

3-イソオキサゾリル尿素類の製造法

## 2. 発明者

オオサカシヒガシクドショウマチ

大阪府大阪市東住吉区湯里町2の126

スミ モト シン ザブ ロウ

岸 本 信 三 郎 (ほか3名)

## 3. 特許出願人 郵便番号 541

オオサカシヒガシクドショウマチ

大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

シオノ ギ セイイタ

(192) 塩野義製薬株式会社

ヨシ トシ カズ オ

代表者 吉利一雄

## 4. 代理人 郵便番号 553

大阪市福島区鶯洲上2丁目44番地

塩野義製薬株式会社特許部(電話 06-458-5861)

弁理士(6703) 岩崎光隆

## 5. 添付書類の目録

(1) 明細書 / 通

(2) 委任状 / 通

(3) 願書副本 / 通

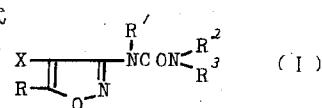
## 明細書

## 1. 発明の名称

3-イソオキサゾリル尿素類の製造法

## 2. 特許請求の範囲

## 一般式



式中、Rは水素、アルキル基またはアリール基、R'は水素またはアルキル基、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアルキルオキシ基を表わし、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は直接または他のヘテロ原子を含んで間接的に連結して含窒素環を形成してもよく、Xは水素、アルキル基またはハロゲンを表わし、RとXは連結してアルキレン基を形成してもよく、また上記アルキル基、アラルキル基およびアリール基はハロゲン、アルキル基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれた1以上の置換基を有してもよい。]

で示される3-イソオキサゾリル尿素類の製造に

## ⑯ 日本国特許庁

## 公開特許公報

## ⑯ 特開昭 51-63170

⑯ 公開日 昭51(1976)6.1

⑯ 特願昭 49-136722

⑯ 出願日 昭49(1974)11.27

審査請求 未請求 (全8頁)

序内整理番号 6516 49

6762 44

6762 44

6422 49

## ⑯ 日本分類

16 E342

16 E34

30 F372.21

30 F932

⑯ Int.CI<sup>2</sup>

C07D261/06

C07D261/20

A01N 9/22

際して、

(1) 3-イソオキサゾリルアミン(Ⅱ)とイソシアニ酸またはそのエステル(Ⅲ)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)(R'=水素)を生成させること；

(2) イソシアニ酸3-イソオキサゾリルエステル(Ⅳ)とアミン(Ⅴ)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ')(R'=水素)を生成させること；

(3) 3-イソオキサゾリルアミン(Ⅱ)とカルバミド酸の反応性誘導体(Ⅵ)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)を生成させること；

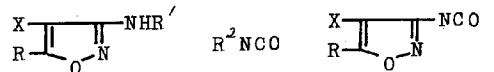
(4) 3-イソオキサゾリルカルバミド酸の反応性誘導体(Ⅶ)とアミン(Ⅴ)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)を生成させること；

(5) 3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)(X=水素)をハロゲン化して対応するターハロゲノイソオキサゾリル(Ⅰ)(X=ハロゲン)を生成させること；または

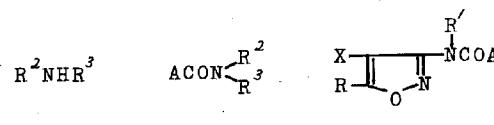
(6) R', R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうち少くとも1個が水素で

ある 3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)をアルキル化またはアルキルチオ化してR'、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうち少くとも1個が新たに導入されたアルキル基またはアルキルチオ基である3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)を生成させること

を特徴とする3-イソオキサゾリル尿素類の製造法。



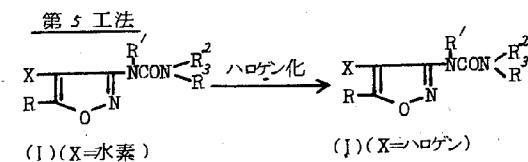
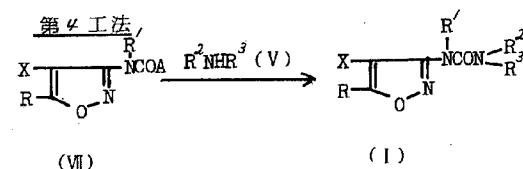
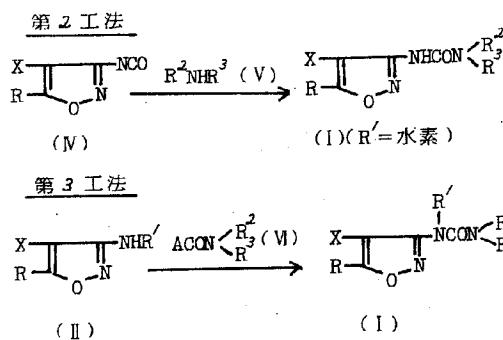
(II) (III) (IV)



(V) (VI) (VII)

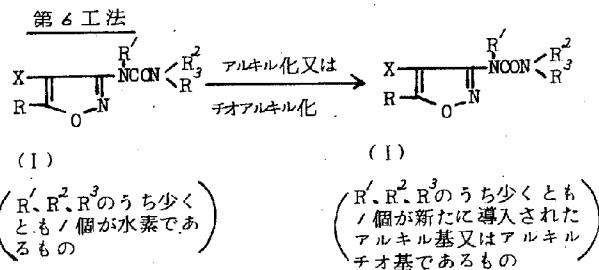
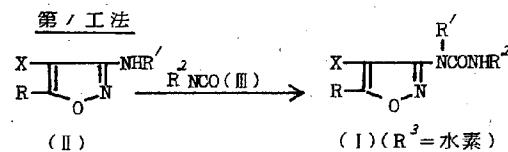
〔式中、Aは反応性残基を表わし、R、R'、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびXは前記と同意義を有する。〕

### 3. 発明の詳細な説明



〔式中、Rは水素、アルキル基またはアリール基、R'は水素またはアルキル基、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアルキルチオ基を表わし、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は直接または他のヘテロ原子を含んで間接的に連結して含窒素環を形成してもよく、Xは水素、アルキル基またはハロゲンを表わし、RとXは連結してアルキレン基を形成してもよく、また上記アルキル基、アラルキル基およびアリール基はハロゲン、アルキル基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれた1以上の置換基を有してもよい。〕  
で示される3-イソオキサゾリル尿素類の製造法に関する。

この3-イソオキサゾリル尿素類(Ⅰ)の製造法は次式によつて示される：



〔式中、Aは反応性残基(例えばハロゲン、エステル残基)を表わし、R、R'、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびXは前記と同意義を有する。〕

上記定義の用語についてさらに説明を補足すれば、アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、アルケニル基としてはビニル、アリル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、シクロヘキセニルなど、アルキニル基としてはエチニル、プロペニル、ブチニルなど、アラルキル基としてはベンジル、フェネチルなど、アリール基としてはフ

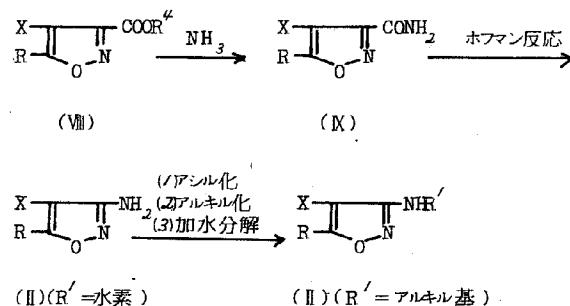
エニル、ナフチルなど、アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど、アルキルチオ基としてはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオなど、ハロゲンとしては塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など、アルキレン基としてはテトラメチレン、ペンタメチレンなどがそれぞれ例示される。

本発明方法の第ノおよびニ工法はイソシアノ酸  
もしくはイソシアノ酸エステルとアミンとの反応  
であつて、常法によつて室温下または冷却下もし  
くは加熱下に適當な不活性溶媒(例えば、ベンゼ  
ン、トルエン、ジオキサン、ジグリム、ジメチル  
ホルムアミド)中実施すればよい。反応を円滑に  
行うために塩基性触媒(例えば、ピリジン、トリ  
エチルアミン)を添加してもよい。

第3および4工法はカルバミド酸の反応性誘導体（例えば、ハロゲニド、エステル）とアミンとの反応であつて、塩基性触媒（例えば、ピリシン、トリエチルアミン）の存在下不活性溶媒を使用しもしくは使用せずに加熱下に実施すればよい。溶

ヒドと還元剤の組合せなどが挙げられる。またアルキルチオ化に際しては、例えば、ハロゲン化アルキルスルフエニルを使用する方法が採用される。これらの反応はそれぞれの常法によって、温度、溶媒などの反応条件を適宜選択して実施すればよい。

本発明方法で原料物質として使用されるアミン(Ⅱ)は次式に示されるように対応するカルボン酸エステル(Ⅲ)から導かれる:



[ R<sup>4</sup> はアルキル基を表わし、R および X は前記と同意義を有する。]

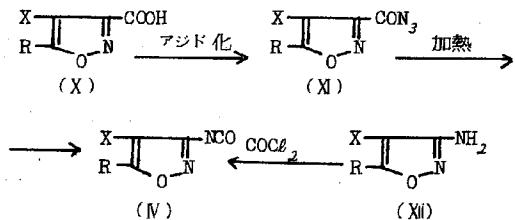
他の原料であるイソシアノ酸エステル(IV)は

特開昭51-63170(3)

第5工法はイソオキサゾール核の4位のハロゲン化であつて、このハロゲン化はクロル化、臭素化、ヨウ素化などを含む。これらの反応はそれを常法によって、ハロゲン化剤、触媒、溶媒、温度条件などを適宜選択して実施すればよい。

第6工法は活性アミノ基のアルキル化またはアルキルチオ化であつて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうち少なくとも1が水素である尿素（I）を原料物質として使用し、その水素をアルキル基またはアルキルチオ基に置換させればよい。アルキル化に際しては、通常のアルキル化剤が一般に使用できる。例えば、メチル化について述べると、臭化メチル、ヨウ化メチルなどのハロゲン化メチル、ジメチル硫酸、シアゾメタン、メタンスルホン酸メチル、トルエンスルホン酸メチルのような有機酸メチル、ホルムアルデヒドとギ酸の混合物、ホルムアルデ

次式に示されるように対応するカルボン酸(X)またはアミン(殖)から導かれる:



〔式中、RおよびXは前記と同意義を有する。〕  
かくして得られる3-イソオキサゾリル尿素類(I)  
は新規化合物であつて、除草剤または殺藻剤とし  
て有用である。

以下に本発明方法の実施例を挙げる。

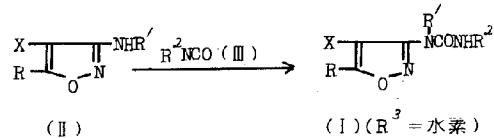
### 実施例 1

3-アミノ-5-チオキサゾール  
 16.8 g を無水ベンゼン 140 ml に溶解し、これにかきませながらイソシアニ酸メチルエチル 8.9 g を加え、混合物を室温下に約 8 時間かきませ、一夜放置し、さらに 1 時間加熱還流させる。水冷後、反応液よ

り析出した結晶を沪取し、酢酸エチルより再結晶すると融点  $182.0 \sim 182.5^{\circ}\text{C}$  の無色針状晶としてノーメチル-3-(5-*t*-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素  $21.619$  を得る。

## 実施例 2 ~ 6.5

下記の原料物質(II)を使用し、実施例1と同様に反応を行い、対応する目的物質(I)( $\text{R}^3$ =水素)を得る：



(以下余白)

実施例 No.	II			III		目的物質(I) *p. bp又はIR
	R	X	R'	R <sup>2</sup>		
2	H	H	H	Me	165.5-166.0	
3	Me	H	H	Me	214.0-215.0	
4	Et	H	H	Me	157.5-159.0	
5	Pr	H	H	Me	155.0-156.0	
6	i-Pr	H	H	Me	112.0-113.0	
7	c-Pr	H	H	Me	157.0-158.0	
8	Ph	H	H	Me	195.5-196.0	
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	Me	193.0-194.0	
10	Me	H	H	Et	133.0-134.5	
11	i-Pr	H	H	Et	122.5-123.5	
12	t-Bu	H	H	Et	179.0-180.5	
13	Me	H	H	Pr	95.0-96.7	
14	i-Pr	H	H	Pr	88.5-89.5	
15	t-Bu	H	H	Pr	134.0-135.0	
16	Me	H	H	i-Pr	118.0-119.0	
17	i-Pr	H	H	i-Pr	115.0-116.0	
18	t-Bu	H	H	i-Pr	134.0-135.0	
19	Me	H	H	Bu	89.5-90.5	
20	i-Pr	H	H	Bu	71.0-72.0	
21	t-Bu	H	H	Bu	69.5-71.5	
22	Me	H	H	Al	110.0-111.0	
23	i-Pr	H	H	Al	81.5-82.5	

24	t-Bu	H	H	Al	130.0-131.0						
25	Me	H	H	c-He	164.0-165.0						
26	i-Pr	H	H	c-He	161.5-163.5						
27	t-Bu	H	H	c-He	193.5-195.0						
28	H	H	H	Ph	187.0-188.5						
29	Me	H	H	Ph	188.0-189.0						
30	Et	H	H	Ph	157.0-158.5						
31	Pr	H	H	Ph	160.0-161.0						
32	i-Pr	H	H	Ph	178.0-179.0						
33	t-Bu	H	H	Ph	198.5-199.5						
34	c-Pr	H	H	Ph	158.5-160.0						
35	Ph	H	H	Ph	21.05-21.15(d)						
36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	Ph	187.0-188.0						
37	Me	H	H	m-Tol	169.5-170.0						
38	i-Pr	H	H	m-Tol	164.5-166.0						
39	t-Bu	H	H	m-Tol	188.5-190.0(d)						
40	Me	H	H	p-Cl-Ph	205.5-207.0(d)						
41	i-Pr	H	H	p-Cl-Ph	174.0-175.0						
42	t-Bu	H	H	p-Cl-Ph	188.5-190.0(d)						
43	Me	H	H	p-Br-Ph	201.5-203.0(d)						
44	i-Pr	H	H	p-Br-Ph	176.0-177.0(d)						
45	t-Bu	H	H	p-Br-Ph	192.5(d)						
46	H	H	Me	Me	63.0-64.0						
47	Me	H	Me	Me	77.0-78.0						

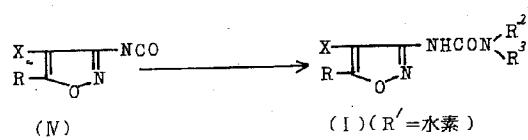
注) 上記表中の略号は下記の意味を有する： H(水素)、 Me(メチル基)、 Et(エチル基)、 Pr(プロピル基)、 Bu(ブチル基)、 Ph(フェニル基)、 Al(アリル基)、 He(ヘキシル基)、 Tol(トリル基)、 c-(シクロ-)、 i-(イソ-)、 t-(タ-シャリ-)、 m-(メタ-)、 p-(パラ-)、 d(分解点)、 \*p(融点、 °C)、 bp(沸点)、 IR(赤外線吸収スペクトル)。

## 実施例 66

イソシアニ酸5-チーブチル-3-イソオキサゾリルエステル/タタタをベンゼン/20mlに懸濁させ、これにN-メチルブチルアミン/1.15gを加え、3時間還流させる。冷後、反応液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルの薄層クロマトグラフィーに付し、ノーブチル-3-メチル-3-(5-チーブチル-3-イソオキサゾリル)尿素2.73gを得る。本品はヘキサンより再結晶し、融点65.5~66.5°Cの結晶を得る。收率89.8%。

## 実施例 67-135

下記の原料物質(N)を使用し、実施例66と同様に反応を行い、対応する目的物質(I)(R'=水素)を得る：



実施例 No.	II		目的物質(I)(R'=水素)		
	R	X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	mp, bp 又はIR
67	t-Bu	H	Me	Me	119.5-120.5
68	Me	H	H	H	201-203(d)
69	t-Bu	H	H	H	179.5-180.5
70	Me	H	Me	Me	150.5-151.5
71	t-Bu	H	Me	Al	90.0-91.0
72	t-Bu	H	Me	Met	106.0-107.0
73	Me	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O		170.0-171.0
			-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O		
74	i-Pr	H	Me	Me	69.0-70.0
75	i-Bu	H	Me	Me	90.5-91.0
					1680, 1616
76	i-Pr	H	Me	Bu	cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> ) 1678, 1620
77	i-Bu	H	Me	Bu	cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> ) 88.5-89.5
78	t-Bu	H	Me	Et	1220-123.5
79	t-Bu	H	Et	Et	1220-123.5
80	t-Bu	H	Pr	Pr	75.0-80.5
81	t-Bu	H	i-Pr	i-Pr	200-205(d) 1677, 1612
82	t-Bu	H	Et	Bu	cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> ) 1676, 1611
83	t-Bu	H	Me	c-He	149.5-150.5
84	t-Bu	H	Me	Ph	122.5-123.0
85	t-Bu	H	Me	Bz	107.0-108.0
86	t-Bu	H	Al	Al	1676, 1610 cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> ) 1676, 1611
87	t-Bu	H	Bu	Bu	cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> )
88	t-Bu	H	i-Bu	i-Bu	112.0-113.0

89	Me	H	Me	Bu	79.0-80.0	113	t-Bu	H	H	s-Bu	132.5-134.0
90	Me	H	Me	Al	89.0-90.0	114	t-Bu	H	H	i-Bu	121.5-122.0
91	Me	H	Me	Met	91.0-92.0	115	t-Bu	H	H	t-Bu	180.5-183.5
92	Me	H	H	o-F-Ph	170.0-171.0	116	t-Bu	H	H	34-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -Ph	226.5-227.0
93	Me	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -Ph	208.0-209.0	117	t-Bu	H	H	Bz	136.5-137.5
94	Me	H	H	p-NO <sub>2</sub> -Ph	253-254(d)	118	t-Bu	H	H	α-Me-Bz	118.0-119.0
95	Me	H	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	193.0-194.0	119	t-Bu	H	Me	Pr	76.0-77.0
96	Me	H	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	159.0-160.0	120	t-Bu	H	Me	i-Pr	90.5-91.5
97	Et	H	Me	Me	86.5-87.5	121	t-Bu	H	Me	s-Bu	113.5-114.5
98	Et	H	Me	Bu	1682, 1624 cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> )	122	t-Bu	H	Me	i-Bu	113.5-114.5
99	Et	H	Me	Al	46.5-47.5	123	t-Bu	H	Me	t-Bu	149.0-151.0
100	Et	H	Me	Met	67.0-68.0	124	t-Bu	H	Me	He	1679, 1615 cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> )
101	Et	H	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	121.5-122.0	125	t-Bu	H	Me	α-Me-Bz	121.0-122.0
102	Pr	H	Me	Me	88.0-89.0	126	c-Pr	H	Me	Me	145.0-146.0
103	Pr	H	Me	Bu	1680, 1622 cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> )	127	c-Pr	H	Me	Met	77.5-78.5
104	Pr	H	Me	Al	55.0-57.0	128	Ph	H	Me	Me	183.0-185.0
105	Pr	H	Me	Met	64.0-65.0	129	Ph	H	Me	Met	128.0-129.0
106	Pr	H	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	108.5-109.0	130	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	Me	164.5-165.5
107	i-Pr	H	Me	Al	55.5-56.5	131	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	Met	111.5-112.0
108	i-Pr	H	Me	Met	54.4-55.5	132	t-Bu	H	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	132.0-137.5
109	i-Pr	H	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	130.5-131.5	133	t-Bu	H	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	114.0-115.0
110	i-Bu	H	Me	Al	25.5-27.0	134	t-Bu	H	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	179.0-180.0
111	i-Bu	H	Me	Met	82.0-83.0	135	H	H	Me	Met	171.7, 159.5 cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> )
112	i-Bu	H	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	109.5-110.5	136	H	H	34-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -Ph	H	205.0-207.0(d)

137	H	H	Me	Me	113.5-114.5
138	t-Bu	H	Met	H	147.0-148.0

注) 表中の略号は下記の意義を有する: Met(メトキシ基)、Bz(ベンジル基)、s-(セカンダリイー)、その他は前記と同意義を有する。

## 実施例139

1,3-ジメチル-3-(5-*t*-ブチル-3-イソオキサブリル)尿素 10.99g を乾燥したジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、室温下にかきませつつ 50ml 水素化ナトリウム 27.5g を加え、60°C で 15 分間加温する。10°C に冷却し、ヨウ化メチル 8.86g を乾燥したジメチルホルムアミド 30ml に溶かした溶液を加え、1 時間で滴下し、80°C で 5 分間加熱し、溶媒を留去する。残渣に水 50ml を加え、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を無水芒硝で乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、融点 90~91.0°C の結晶として 1,1,3-トリメチル-3-(5-*t*-ブチル-3-イソオキサブリル)尿素 10.94g を得る。

150	t-Bu	H	Bu	Me	Et	130-135°C(浴温) / 0.25mmHg
151	Me	H	Bu	Et	Me	140-145°C(浴温) / 0.67mmHg

注) 略号は前記と同意義を有する。

## 実施例152

1-(5-メチル-3-イソオキサブリル)尿素を使用し、実施例139と同様に反応を行い、融点 77.0~78.0°C の結晶として 1,3-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサブリル)尿素 2.1%相当および融点 146.0~147.0°C の結晶として 1-メチル-1-(5-メチル-3-イソオキサブリル)尿素 48.5%相当をそれぞれ收率として得る。

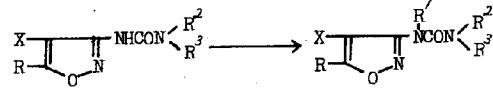
## 実施例153

1-(5-*t*-ブチル-3-イソオキサブリル)尿素を使用し、実施例139と同様に反応を行い、融点 90.0~91.0°C の結晶として 1,1,3-トリメチル-3-(5-*t*-ブチル-3-イソオキサブリル)尿素 5.61%相当、融点 150.0~151.0°C の結晶として 1,3-ジメチル-3-(5-*t*-ブチル-3-イソオキサブリル)尿素

收率 93.8%。

## 実施例140-151

下記の原料物質(I) (R'=水素)を使用し、実施例139と同様に反応を行い、対応する目的物質(I) (R'=アルキル基)を得る:



(I) (R'=水素)

(I) (R'=アルキル基)

実施例 No.	(I) (R'=水素)				目的物質(I) (R'=アルキル基) mp, bp または IR	
	R	X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
140	Me	H	Me	Me	Me	105-108°C(浴温) / 0.48mmHg
141	Et	H	Me	Me	Me	113.0-114.0°C / 0.86mmHg
142	Pr	H	Me	Me	Me	115.0-116.0°C / 0.60mmHg
143	i-Pr	H	Me	Me	Me	106.0-107.0°C / 0.30mmHg
144	i-Bu	H	Me	Me	Me	123.0-124.0°C / 0.54mmHg
145	c-Pr	H	Me	Me	Me	130.0-131.0°C / 0.58mmHg
146	Ph	H	Me	Me	Me	1681, 1623cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> )
147	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	-	Me	Me	Me	138-139°C / 0.58mmHg
148	H	H	Me	Me	Me	91-92°C / 0.30mmHg
149	t-Bu	H	Bu	Me	Me	130-135°C(浴温) / 0.25mmHg

2.24%相当および融点 134.0~135.0°C の結晶として 1-メチル-1-(5-*t*-ブチル-3-イソオキサブリル)尿素 4.6%相当をそれぞれ收率として得る。

## 実施例154

1-メチル-3-(5-*t*-ブチル-3-イソオキサブリル)尿素を使用し、実施例139と同様に反応を行い、融点 150~151.0°C の結晶として 1,3-ジメチル-3-(5-*t*-ブチル-3-イソオキサブリル)尿素 6.3%相当および融点 90.0~91.0°C の結晶として 1,1,3-トリメチル-3-(5-*t*-ブチル-3-イソオキサブリル)尿素 33.9%相当をそれぞれ收率として得る。

## 実施例155

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサブリル)尿素 0.310g を無水エタノール 1ml およびナトリウム 0.048g からなるナトリウムエトキシドに加え、室温下 15 分間かきませたのち、エタノールを減圧留去する。残渣に無水ベン

ゼン 3 ml を加え、硫酸ジメチルのユタタを滴下し、室温下 2 時間かきませたのち、さらに 1 時間 40 分間還流する。冷後、不溶物を沪去し、ベンゼン溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水芒硝にて乾燥し、溶媒を留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、1,3-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素 0.197 g を得る。収率 58.3%。

#### 実施例 156

3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール 4.9 0.6 ml にピリジン 3 g と塩化ジメチルカルバモイル 1.18 g を加え、60°C にて 55 時間かきませる。ピリジンを減圧留去し、残渣に水 15 ml と 5% 塩酸を加えて咀とし、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層よりクロロホルムを留去し、残渣に 1.5 ml メタノール性水酸化ナトリウム液 2.5 ml を加え、室温にて 2 日間放置し、溶媒を留去する。残渣に水 100 ml を加え、塩酸酸性としたのち、クロロホルムで再び抽出し、クロロホル

3-イソオキサゾリル)尿素 0.31 g を得る。  
IR: 1698, 1606 cm<sup>-1</sup> (CCl<sub>4</sub>)。

#### 実施例 157

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例 158 と同様に反応を行い、油状物として 1-メチル-1-ブチルチオ-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。IR: 1693, 1618 cm<sup>-1</sup> (CCl<sub>4</sub>)。

#### 実施例 158

1,1-ジメチル-3-(5-テープチル-3-イソオキサゾリル)尿素 2.18 g と無水酢酸ナトリウム 0.93 g を冰酢酸 10 ml に溶解した溶液に臭素 1.65 g を加える。これを 50°C にて 23 時間攪拌し、冰水 100 ml を注加し、塩化メチレンにて抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液と水で順次洗浄し、減圧濃縮して溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを使用してカラムクロマトグラフィーにて精製したのち、シクロヘキサン-ベンゼン混液 (2:1 容量比) より再結晶し、融点 164.5 ~ 165.5°C の結晶として 1,1-

ジメチル-3-(4-ブロモ-5-メープチル-3-イソオキサゾリル)尿素 2.53 g を得る。収率 62.5%。

#### 実施例 159

3-メチルアミノ-5-テープチルイソオキサゾールを使用し、実施例 156 と同様に反応を行い、融点 90.0 ~ 91.0°C の結晶として 1,1,3-トリメチル-3-(5-テープチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。

#### 実施例 160

1-メチル-3-(5-テープチル-3-イソオキサゾリル)尿素 1.97 g をピリジン 30 ml に溶解し、-30 ~ -40°C に冷却下塩化ブチルスルフェニル 1.35 g を加える。混合物を -30 ~ -40°C で 6 時間、さらに室温一夜放置する。反応液を常法により処理し、油状物として 1-メチル-1-ブチルチオ-3-(5-テープチル-

-ジメチル-3-(4-ブロモ-5-メープチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。

#### 実施例 161

N-(5-テープチル-3-イソオキサゾリル)カルバミド酸メチルエステル 3.37 g にジメチルアミン 20 ml を加え、封管中 100°C にて 24 時間加熱する。反応液よりジメチルアミンを留去し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにて精製し、1,1-ジメチル-3-(5-テープチル-3-イソオキサゾリル)尿素 2.53 g を得る。収率 62.5%。

#### 実施例 162

N-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)カルバミド酸メチルエステルを使用し、実施例 161 と同様に反応を行い、1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。収率 62.5%。

#### 実施例 163

3-メチルアミノ-5-テープチルイソオキサゾール 1.54 g をトルエン 50 ml に溶解し、室温

下塩化水素ガスを30分間導入し、1時間そのままでかきませたのち、減圧留去して過剰の塩化水素ガスを除く。トルエン30mlを追加し、50～70°Cにて3.5時間ホスゲンガスを導入する。混合液を室温下に一夜放置し、浴温40～45°Cにてトルエンを留去する。残渣にピリジン20mlとジメチルアミンノフを加え、50°Cにて6時間かきませる。反応液よりピリジンを減圧留去し、残渣に水20mlを加え、塩酸酸性としたのち、クロロホルムにて抽出する。クロロホルム層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して融点90.0～91.0°Cの結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-セーブチル-3-イソオキサズリル)尿素を得る。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆

6.前記以外の発明者

クサン クサン  
滋賀県草津市草津2の4の4  
ユキ ナガ ヒサ ジ ロウ  
行 水 寿 二 郎  
トヨノウグンヒガシノセムラオオアザヨシカワ  
大阪府豊能郡東能勢村大字吉川15の542  
イシ ツカ イチ ロウ  
石 塚 一 郎  
ケダ ハタマチ  
大阪府池田市畠町619の6  
スギ タ ジツ オ  
杉 田 実 男